

NOVEL PRODUCTION OF DEXTROROTARY OPTICAL ISOMER OF YM-09730 DIASTEREOMER A

Patent Number: JP61267577

Publication date: 1986-11-27

Inventor(s): TAMAZAWA KAZUHARU;; ARIMA HIDEKI;; OKADA MINORU;; ISOMURA YASUO;; KURAUSU KEI SHIYUMIIGERU;; JIEEMUZU EITSUCHI UIKERU

Applicant(s): YAMANOUCHI PHARMA CO LTD;; LILLY CO ELI

Requested Patent: JP61267577

Application Number: JP19860012358 19860122

Priority Number (s): JP19850012051 19850124

IPC Classification: C07D207/00; C07D207/273; C07D211/00; C07D211/90; C07D401/12

EC Classification:

Equivalents: AT297085, AT390613B, CA1273931, CN1023483B, CN85107590, DK468385,
 ES8607284, FI83517B, FI83517C, FI853697, GR852497, IT1221762,
KR9002342, MX260, NO166643B, NO166643C, NO854062

Abstract

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

⑨日本国特許庁 (JP)

⑩特許出願公開

⑪公開特許公報 (A)

昭61-267577

⑫Int.Cl.

C 07 D 401/12

識別記号

厅内整理番号

7431-4C※

⑬公開 昭和61年(1986)11月27日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭発明の名称 YM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体の新規製造
法

⑮特 願 昭61-12358

⑯出 願 昭61(1986)1月22日

優先権主張 ⑰昭60(1985)1月24日 ⑯日本 (JP) ⑯特願 昭60-12051

⑰発明者 玉沢 一晴 埼玉県南埼玉郡白岡町大字上野田1013-2

⑰発明者 有馬 英樹 東久留米市野火止3-1-5-201号

⑰発明者 岡田 稔 東京都品川区東大井6-10-20

⑯出願人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

⑯出願人 イーライ リリー アンド カンパニー エイアール ホエイル アメリカ合衆国インディアナ州46285, インディアナポリス市イースト マツカーティ ストリート 307

⑰代理人 弁理士 藤野 清也 外1名

最終頁に続く

明細書の添書(内容に変更なし)
明細書

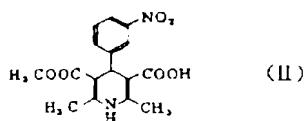
1. 発明の名称

YM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体の新規製造法

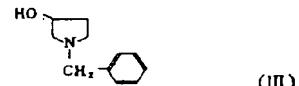
2. 特許請求の範囲

塩酸塩の融点が223~230℃(分解)を示す(土)-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(1-ベンジルビコリジン-3-イル)エステル 5-メチルエステルのジアステレオマーAの右旋性光学異性体(I)またはその薬理学的に利用できる酸付加塩を製造するに際し、

(イ) 式



で示される化合物の右旋性光学異性体と式



で示される化合物の左旋性光学異性体とを反応させ、反応生成物から上記右旋性光学異性体(I)を得るか、または(ロ)すくなくとも一方がラセミ体である化合物(II)と化合物(III)とを反応させ、反応生成物からカラムクロマトグラフィーまたは分別結晶により上記右旋性光学異性体(I)を得ることを特徴とする方法。

3. 発明の詳細な説明

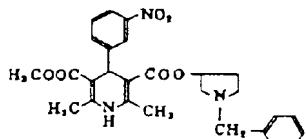
(産業上の利用分野)

本発明は、血管拡張剤として有用なYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体及びその薬理学的に許容される酸付加塩の新規製造法に関する。

(発明の背景)

YM-09730は、化学名を2,6-ジメチル-4

-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸-3-(1-ベンジルビロリジン-3-イル)エステル-5-メチルエステルと称せられ、つきの化学構造式で示されるジヒドロビリジン-3,5-ジカルボン酸エステル誘導体である。



YM-09730は、血管拡張作用および血圧降下作用を有し、その作用に持続性があることが報告されている（特許第1137506号、特公昭57-30111号公報）。

YM-09730は、不斉炭素原子を2個有しており、これらの不斉炭素原子にもとづく異性体が存在することが、立体化学的見地より推定される。しかしながら、この異性体の存在については、前記特許公報には記載がなく、未確認である。

（解決するための手段）

今回、この新規かつ有用なYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体の製造法について研究した結果、目的とする異性体の収率が高まることを見出し、本発明を完成した。

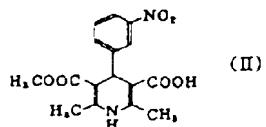
なお、ジアステレオマーA自体（dL混合物）はその塩酸塩の融点が200～206℃を示し、同180～185℃を示すジアステレオマーBと区別される。

また、ジアステレオマーAの右旋性光学異性体は、前記の如くその塩酸塩の融点が223～230℃を示すものである。本発明は、該融点で特定されるYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の新規製造法を提供するものである。ここに薬理学的に許容される酸付加塩としてはレーエーリング酸塩などの有機酸塩や塩酸塩などの無機塩である。

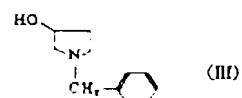
本発明者らは、先にYM-09730のジアステレオマーAとジアステレオマーBとを初めて分離し、ジアステレオマーAがジアステレオマーBおよび両ジアステレオマーの混合物に比べて格段にすぐれた特有の薬理効果を有していることをつきとめた（特願昭59-75998号）。

本発明者らはさらにm-ニトロベンズアルデヒドと1-ベンジル-3-アセトアセトキシビロリジンと3-アミノクロトン酸メチルエステルとを反応させるなどの方法により、得られるYM-09730を、シリカゲルを担体とし、かつ酢酸エチル-酢酸を溶離液とするカラムクロマトグラフィーに付し、ジアステレオマーAを分離し、次いでレーエーリング酸などを用いて光学分割して塩酸塩の融点が223～230℃であるジアステレオマーAの右旋性光学異性体を製造し、及びこの異性体がその左旋性光学異性体及びその両異性体の混合物に比べて格段に優れた特有の薬理効果を有することを見出した（特願昭59-114098号）。

本発明の化合物(I)は、式(II)



で示される5-メトキシカルボニル-2,6-ジメチル-4-(m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロビリジン-3-カルボン酸の左旋性光学異性体またはラセミ体またはそれらの反応性誘導体と、式(III)



で示される1-ベンジル-3-ヒドロキシビロリジンの左旋性光学異性体またはラセミ体とを反応させることにより製造することができる。

この反応はカルボン酸エステル形成反応であり、一般的に用いられる手法が適宜使用できる、この反応による立体化学上の反転はない。化合

物(II)の反応性誘導体としては酸クロリド、酸プロミド等の酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物及び活性エスチル等が挙げられる。化合物(II)を遊離のカルボン酸のまま使用する場合はジシクロヘキシルカルボジミド等の縮合剤の存在下に行われる。

反応は、メチレンクロリド、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中、冷却下乃至室温下で行うのが有利である。

出発原料である化合物(II)、化合物(III)のいずれもが左旋性光学異性体である場合、生成物は本質的にジアステレオマーAの右旋性光学異性体だけであるから、抽出、濃縮などの慣用操作により目的物を単離できるが、必要に応じてカラムクロマトグラフィーを行ってもよい。また、化合物(II)、化合物(III)の少なくとも一方がラセミ体である場合は、反応液中には目的のジアステンオマーAの右旋性光学異性体の他にジアステレオマーAの左旋性光学異性体、ジアステレオマーBの右、左旋性光学異性体等が含

であれば特に制限はない。溶離液である酢酸エチルと酢酸との混合比については特に制限はないが、通常酢酸エチルを主体とし、これに少容量の酢酸を混合したものが好ましい。混合比は概ね酢酸エチル30～50v/vに対し、酢酸1～10v/v程度が便利であり、酢酸の配合量が低下すると目的化合物の溶出時間が長くなる。

溶出速度、処理温度は適宜の条件を採用しろ。一方、L-(-)-リンゴ酸塩を用いる方法は、YM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体のL-(-)-リンゴ酸塩が結晶性であり、分別再結晶によりその光学異性体の分離にも利用できる。この分別再結晶に使用できる溶媒としてはメタノール、エタノール、アセトン、アセトニトリルなどを挙げることができる。

このようにして得られたジアステレオマーAの右旋性光学異性体のL-(-)-リンゴ酸塩はそのままでも医薬として供しらるが、ジアステレオマーAの右旋性光学異性体の酢酸塩などはさらに必要により、塩基で処理して遊離形とした

まれるので、抽出、濃縮などの他にカラムクロマトグラフィー、分別再結晶を行えば目的物を単離することができる。

例えば、ジアステレオマーAの右旋性光学異性体とジアステレオマーBの左旋性光学異性体の混合物はシリカゲルを担体とし、酢酸エチル-酢酸を溶離液とするカラムクロマトグラフィーに付し、YM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体を分離するか、またはL-(-)-リンゴ酸と反応させてジアステレオマーAの右旋性光学異性体及びジアステレオマーBの左旋性光学異性体のL-(-)-リンゴ酸塩とし、これを分別再結晶することによりジアステレオマーAの右旋性光学異性体のL-(-)-リンゴ酸塩を得る。

カラムクロマトグラフィーによる分離では、最初の溶出液よりジアステレオマーAの右旋性光学異性体、後の溶出液よりジアステレオマーBの左旋性光学異性体を取得することができる。担体として使用されるシリカゲルとしてはカラムクロマトグラフィーに一般に使用されるもの

後、適当な酸で処理して、好適な他の塩に導くことができる。

(発明の効果)

本発明目的化合物のYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体及びその薬理学的に許容される酸付加塩は文献未記載の新規化合物であり、冠動脈内直接投与による冠血流量増加率において、左旋性光学異性体(+)体)の約40倍、各異性体の等量混合物(dL体)の2.5倍の面積比を示し、また冠動脈への高い親和性を有する。

本発明の製造法によれば、この新規かつ有用なYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体を、選択的高収率に製造することができ、産業上の利用価値が極めて大である。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明の原料化合物である化合物(II)および(III)は公知の物質であると認められるが、本発明に適用するに際し、新規、

有用な方法により製造できたので、参考例に示す。

参考例 1.

(1) *m*-ニトロベンズアルデヒド 6.04 g, アセト酢酸 *tert*-ブチルエステル 6.32 g, ピペリジン 0.17 g および酢酸 0.6 mL のベンゼン溶液 20 mL を共沸脱水装置を用いて 6 時間加熱還流に付す。冷後、水 10 mL を加え、ベンゼン層を分取する。ベンゼン層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去した後、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。ルーハキサン：酢酸エチル (5 : 1 容量比) 溶出部より得られる結晶をルーハキサンで洗浄し、無色結晶として 2-(*m*-ニトロベンジリデン)アセト酢酸 *tert*-ブチルエステルの幾何異性体の混合物 5.82 g を得る。

融点 33～36°C。

(2) (1)で得た 2-(*m*-ニトロベンジリデン)アセト酢酸 *tert*-ブチルエステル 3.56 g および 3

m-ニトロベンジリデン)アセト酢酸 *tert*-ブチルエステル 3.56 g および 3

トロフェニル) - 1,4-ジヒドロビリジン - 3-カルボン酸 (ラセミ体) 1.24 g を得る。

融点 203～204°C (分解)

参考例 2.

m-ニトロベンズアルデヒド 7.55 g, 3-アミノクロトン酸メチルエステル 5.75 g およびアセト酢酸 *tert*-ブチルエステル 7.90 g の *tert*-ブタノール溶液 25 mL を 22 時間加熱還流する。溶媒を減圧下留去し、得られる残渣をトルエン 150 mL に溶解し、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し油状物 19.62 g を得る。これをトルエン 20 mL に溶解し、氷水冷却下 25% 奥化水素酢酸溶液 20 mL に滴下する。同温度で 5 分間搅拌した後、氷水 200 mL に注ぐ。10% 水酸化ナトリウム 250 mL を加え、塩基性とした後トルエン 100 mL で洗浄する。水層を濃塩酸にて酸性とし、析出する結晶を分取して目的とする 5-メトキシカルボニル - 2,6-ジメチル - 4-(*m*-ニトロフェニル) - 1,4-ジヒドロビリジン - 3-カルボン酸 (ラセミ体) 4.51 g を得る。なお、光学活性体は、ケミカル アンド ファーマシュチカル ブレ chin (Chem. Pharm. Bull.), 28, 2809 (1980) に記載の方法により得られる。

3-アミノクロトン酸メチルエステル 1.41 g とを *tert*-ブタノール 7 mL 中 20 時間加熱還流に付す。溶媒を減圧下留去し得られる油状物をルーハキサンで処理し、目的とする 2,6-ジメチル - 4-(*m*-ニトロフェニル) - 1,4-ジヒドロビリジン - 3,5-ジカルボン酸 - 3 - *tert*-ブチルエステル - 5-メチルエステルを黄色結晶として 4.6 g を得る。

融点 120～122°C

(3) 25% 奥化水素酢酸溶液 5 mL に氷水冷却下 (2) で得た 2,6-ジメチル - 4-(*m*-ニトロフェニル) - 1,4-ジヒドロビリジン - 3,5-ジカルボン酸 - 3 - *tert*-ブチルエステル - 5-メチルエステル 2.5 g のトルエン溶液 5 mL を滴下する。氷水冷却下で 5 分間搅拌した後、氷水 50 mL に注ぐ。10% 水酸化ナトリウムを用いて塩基性とした後、トルエンで抽出する。水層を濃塩酸で酸性とし、析出する結晶を分取する。結晶をエーテルで洗浄して目的とする 5-メトキシカルボニル - 2,6-ジメチル - 4-(*m*-ニ

2,6-ジメチル - 4-(*m*-ニトロフェニル) - 1,4-ジヒドロビリジン - 3-カルボン酸 (ラセミ体) 4.51 g を得る。なお、光学活性体は、ケミカル アンド ファーマシュチカル ブレ chin (Chem. Pharm. Bull.), 28, 2809 (1980) に記載の方法により得られる。

参考例 3.

(1) 4L-1-ベンジル - 3-ヒドロキシビロリジン 17.7 g と D-1-マンデル酸 15.2 g をアセトン 6.6 mL 中加熱溶解し 4°C に一夜静置し析出する結晶 8.5 g を 2.6 mL のアセトンから再結晶して、(S)-4-(1-ベンジル - 3-ヒドロキシビロリジン)の L-1-マンデル酸塩 5.1 g を得る。比旋光度 $[\alpha]_D^{25} = 45.5^\circ$ (C = 1, メタノール)。更に再結晶をくり返しても比旋光度に変化は無かった。融点 101～102°C。ここに得た (S) 一体の塩の N - CH₂ - Ph の核磁気共鳴スペクトルは 4.03 ppm (1 重線, 2H) に観測され、(R) 一体の 4.01 ppm における A-B 型の 4 重線 (J = 12.5 Hz)

は観測されなかった。

(2) (S)-(-)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジンのD-(-)-マンデル酸塩2.2gをクロロホルム5.0mlに溶解し、クロロホルム層を無水炭酸ナトリウム14.4gの水9.0mlの溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、クロロホルムを留去した後減圧蒸留して(S)-(-)-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン1.5gを得る。沸点109℃/0.65mmHg, $[\alpha]_D^{25} -3.77^\circ$ (C=5, メタノール)。

参考例4.

(S)-(-)-リンゴ酸7.5gをベンジルアミン7.5mlと170℃で3時間反応させ(S)-(-)-1-ベンジル-3-ヒドロキシコハク酸イミド5.27gを得た。融点99~101℃; $[\alpha]_D^{25} -51.1^\circ$ (C=1, メタノール)。

無水テトラヒドロフラン340ml/C 9.73gの水素化アルミニウムリチウムを懸濁させ、氷冷下無水テトラヒドロフラン200mlに懸濁した前記イミ

ラヒドロフラン溶液)5.0mlに2-(-)-ビネン3.4gを加え、60℃で5時間攪拌する。室温に冷却し、1-ベンジル-3-ピロリジン1.75gを加える。室温で4時間攪拌した後、0℃でアセトアルデヒド1.3mlを加える。溶液を減圧留去し、残渣にニーテル2.0mlを加える。0℃に冷却し、2-アミノエタノール1.5mlを加え攪拌する。生じた沈殿を留去する。エーテル溶液を1N-塩酸で抽出し、塩酸層を炭酸ナトリウムでアルカリ性としクロロメタンで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、粗生成物1.1gを得る。粗生成物を減圧蒸留し精製物0.6gを得た。沸点106℃/0.9mmHg。ここに得た(S)-(-)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジンはソフト試薬[Eu-TFMC (III)]を加えた3位の水素の核磁気共鳴スペクトルから30%エナンチオエクセス(+)であった。

実施例1.

S-メトキシカルボニル-2,6-ノメチル-4

ド2.05gを滴下した。3時間加熱還流したのち、冷却し、これに100gの硫酸ナトリウム・10水塩を加えた。氷冷下、一夜攪拌し、不溶物を留去し、沪液を減圧下濃縮して、残渣を減圧蒸留すると、沸点109~115℃/0.8mmHg, $[\alpha]_D^{25} -3.0^\circ$ をもつ(S)-(-)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン1.38gが得られた。

このようにして得られた(S)-(-)体は、ソフト試薬[Eu-TFMC (III)]を加えた3位の水素の核磁気共鳴スペクトルから10%のR-(-)体を含んでいた。この(S)-(-)体を参考例3の如くにD-(-)-マンデル酸塩とし、3倍容のエタノール次いで6倍容のエタノール-トルエン(1:5)から再結晶して得たマンデル酸塩($[\alpha]_D^{25} -45.2^\circ$)を処理して、(S)-(-)-1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン[沸点115~120℃/1.2~1.5mmHg, $[\alpha]_D^{25} -3.77^\circ$ (C=5, メタノール)]8.6gを得る。

参考例5.

9-ポラビシクロ[3.3.1]ノナン(0.5Mテト

- (m-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸332mgをジクロロメタン3mlに溶解し、氷水冷却下かきまぜながら五塩化リン250mgを加え、さらに同温度で1時間攪拌する。反応液を-30℃に冷却し、(S)-(-)-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン177mgを加え、-30℃で2時間反応させた後、水洗し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後溶液を留去して油状物を得る。油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて、酢酸エチル-酢酸(5:1 v/v)溶出にて、高速液体クロマトグラフィー(カラム:スタンオニル[®] 5 Ci, 4.6mmΦ×300mm, カラム温度:30℃, 移動相:テトラ-2-ベンチルアンモニウムプロマイド(3mM)含有0.05キルリン酸2水素カリウム(pH3)-アセトニトリル(80:20 v/v), 流速:毎分0.9ml, 褐外線検出(λ254nm)]で保持時間28分を示すYM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体を得た。これをクロロホルム中飽和炭酸水素ナトリウム次いで希塩酸で処理してYM-09730のジアステレオマーAの右旋

性光学異性体の塩酸塩 161 mgを得る。

融点 228~230 °C (分解)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 116.3$ (C = 0.5, メタノール)。

実施例 2.

(-) - 5 - メトキシカルボニル - 2, 6 - ジメチル - 4 - (m - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 332 mg をジクロロメタン 3 mL に溶解し、氷冷下かきまぜながら五塩化リン 250 mg を加え、さらに同温度で 1 時間攪拌する。反応液を -30 °C に冷却し、(S) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピロリジン 177 mg を加え、-30 °C で 2 時間反応させた後、反応液をジクロロメタン 5 mL で希釈し、水 5 mL、次いで飽和炭酸水素ナトリウム溶液 5 mL で 2 回洗浄する。溶媒を減圧濃縮して得られる油状物をシリカゲル (15 g 使用) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエン - 酢酸エチル (4:1 v/v) で溶出して得られる目的物を含む分画を濃縮する。残留物を 5 mL のクロロホルムに溶解し、0.8 標定塩酸 - エタノール溶液 1 mL を加えて得られる溶液を再び減圧濃縮する。

と N,N - ジメチルホルムアミドの混合溶媒 (4:1 v/v) 6 mL に懸濁し、氷冷下に塩化チオニル 0.2 mL を加え、1 時間氷冷攪拌する。得られた反応液 (S) - 1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシピロリジン 450 mg とジクロロメタン 3 mL の溶液を氷冷下に滴下し、更に 15 時間氷冷攪拌する。反応液をジクロロメタン 10 mL で希釈し、水 10 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL (2 回)、飽和食塩水 10 mL で順次洗浄する。ジクロロメタン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られる油状物をシリカゲル (40 g 使用) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエン - 酢酸エチル (初め 4:1 v/v、次いで 1:1 v/v) で溶出し、目的物を含む分画を濃縮する。濃縮油状物 (990 mg) を 10 mL のクロロホルムに溶解し、0.8 標定塩酸 - エタノール溶液 2.6 mL を加えて得られる溶液を再び減圧濃縮する。残留物を 5 mL のメタノールに溶解し、一夜氷冷下に静置して析出する結晶を汎過、乾燥して YM-09730 のジアステレオマー A の右旋性光学異性体の塩酸塩 850 mg を得る。

残留物を 2 mL のメタノールに溶解し、一夜氷冷下に静置して析出する結晶を汎過、乾燥して YM-09730 のジアステレオマー A の右旋性光学異性体の塩酸塩 350 mg を得る。

融点 226~228 °C (分解)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 116.4^\circ$ (c = 1, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD, TMS 内部標準, δ ppm)

1.80 ~ 2.70	(2H, broad m, C _{4'} - H ₂)
2.32, 2.34	(6H, s, C ₂ , ₆ - CH ₃)
3.0 ~ 4.0	(4H, m, C _{2'} , _{6'} - H ₂)
3.64	(3H, s, -COOCH ₃)
4.42	(2H, s, -CH ₂ δ)
5.08	(1H, s, C ₄ - H)
5.30	(1H, m, C _{3'} - H)
7.30 ~ 8.20	(9H, m, ベンゼン環の H)

実施例 3.

(-) - 5 - メトキシカルボニル - 2, 6 - ジメチル - 4 - (m - ニトロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 840 mg をジクロロメタン

融点 226~228 °C (分解)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 116.4^\circ$ (c = 1, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル

(実施例 2 で得られる化合物と一致した。)

実施例 4.

1) 実施例 3 と同様にして得られる濃縮油状物

(990 mL) をエタノール 10 mL に溶解し、再び減圧濃縮した残留物にエタノール 5 mL を加えて溶解する。溶液を一夜氷冷下に静置して析出する結晶を汎過、乾燥し YM-09730 のジアステレオマー A の右旋性光学異性体の遊離塩基 730 mg を得る。

融点 137~139 °C

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 64.8^\circ$ (c = 1, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準, δ ppm)

1.40 ~ 3.0	(6H, m, C ₂ , ₄ , ₅ , ₆ - H ₂)
2.34, 2.36	(6H, s, C ₂ , ₆ - CH ₃)
3.65	(5H, s, -COOCH ₃ 及び -CH ₂ δ)
5.10	(1H, s, C ₄ - H)

5.12 (1 H, m, C₆' - H)

5.78 (1 H, broad s, NH)

7.15 ~ 8.24 (9 H, m, ベンゼン環の H)

2) YM-09730のジアステレオマーAの右旋性光学異性体の遊離塩基 700 mg をクロロホルム 10 ml 及び 0.8 N 塩酸 - エタノール溶液 1.8 ml に溶解し、減圧濃縮する。得られた油状物をメタノール 3.5 ml に溶解し、一夜氷冷下に静置して得られる結晶を伊過、乾燥して YM-09730 のジアステレオマーAの右旋性光学異性体の塩酸塩 630 mg を得る。

融点 228 ~ 230 °C (分解)

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} + 116.7^\circ$ (c = 1, メタノール)

核磁気共鳴スペクトル

(実施例 2 で得られる化合物と一致した。)

出願人 山之内製薬株式会社
 イーライリリー・アンド・カンパニー
 代理人 井原士 藤野清也
 長井省三

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ¹	識別記号	府内整理番号
// C 07 D 207/273 211/90		7242-4C
(C 07 D 401/12 207:00 211:00)		7138-4C
⑦発明者 磯村 八州男	東京都荒川区西尾久4-12-11-919号 田端スカイハイツ	
⑦発明者 クラウス ケイ シュ ミーゲル	アメリカ合衆国インディアナ州46226 インディアナポリス市スクワトン ドライブ4507	
⑦発明者 ジエームズ エイツチ ウイケル	アメリカ合衆国インディアナ州46142 グリーンウッド市サンシャイン ウエイ4068	

手 続 换 正 書 (方式)



昭和 61 年 4 月 16 日



特許庁長官 宇賀道郎 様

1. 事件の表示

昭和 61 年特許第 12358 号

2. 発明の名称

YM-09730 のシアステレオマーの右旋性光学異性体
の新規製造法

3. 備正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番地 1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 森 間 茂 夫

住所 アメリカ合衆国インディアナ州印第安ナポリス市
ナッシュビル通り 36285 号

名称 イーライ リリー アンドカンパニー

代表者 エイ アール ホエイル

4. 代理人

住所 東京都板橋区小豆沢 1 丁目 1 番 8 号

山之内製薬株式会社 特許部内

(9094) 井理士 藤野 清也 (ほか 1 名)



5. 備正命令の日付

昭和 61 年 3 月 19 日 (発送日 S. 61. 3. 25)

6. 備正の対象

代理権を証明する書面及び明細書

7. 備正の内容

(1) 別紙の通り委任状及び委任状訳文を提出する。

(2) 別紙の通り、明細書の序書 (内容に変更なし) を提出する。